UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel.

ANNEE : 1971

N° 26

THESE

DE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LEGRELE Gérard - Léon

Interne des Hôpitaux de CHALONS-SUR-MARNE
Né le 6 juillet 1943 à Epernay

Présentée et soutenue publiquement le 16 JUIN 1971 1971.

A PROPOS DE HUIT CAS DE LEPTOSPIROSES CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur Michel FANDRE, Professeur Agrégé

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel.

ANNEE : 1971

N° 26

THESE

DE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LEGRELE Gérard - Léon

Interne des Hôpitaux de CHALONS-SUR-MARNE
Né le 6 juillet 1943 à Epernay

Présentée et soutenue publiquement le 10 JUIN 1971 1971.

A PROPOS DE HUIT CAS DE LEPTOSPIROSES CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur Michel FANDRE, Professeur Agrégé

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE REIMS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

FACULTE DE MEDECINE

ablissement public à caractère scientifique et culturel.

recteur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS
..... M. R. FRANQUET
yen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS
..... M. L. VILDE
ofesseurs honoraires.....MM. JACQUINET, M. LEULIER
R. LEFEVRE

DOYEN, Président de l'E.P.C.S.C. : H. GEOFFROY

PROFESSEURS TITULAIRES

M.

BASTIEN.....	Clinique chirurgicale
BOREL.....	Biochimie médicale
CHOISY.....	Pharmacologie
DROPSY.....	Bactério-Viro-Immunologie
M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
EZES.....	Clinique obstétricale
FANDRE.....	Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
GEOFFROY.....	Pathologie médicale
QUEREUX.....	Anatomie
RIVES.....	Pathologie chirurgicale
VALEYRE.....	Biophysique médicale
VILDE.....	Clinique médicale
ZAGURY.....	Histologie embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

M.

CAULET.....	Anatomie pathologique
NATAF.....	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
G. BOFFA	Biologie médicale
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
G. PETIT MAIRE	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
J. J. ADNET	Anatomie pathologique
A. BAJOLET	Cardiologie
J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
R. COFFIN	Pédiatrie
P. COUDOUX	Médecine générale
M. DUFOUR	" "
J. GOUGEON	" "
F. GUYOT	Neuro-chirurgie
M. HARDEL	Cardiologie
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-psychiatrie
S. PAROT	Physiologie
G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
F. PENNAFORTE	Pédiatrie
M. RANDOUX	Chimie biologique
Mlle RENDOING	Anesthésiologie
N.	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electro-radiologie
P. WAHL	Gynécologie et Obstétrique

Secrétaire : M. R. DOHAIN

Bibliothécaire : J. PITHOIS

A Monsieur le Professeur Agrégé FANDRE
Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture

qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

qu'il trouve ici l'assurance de mon profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0012

A mes Juges :

Monsieur le Professeur COFFIN
Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Professeur DROPSY
Professeur Agrégé de Bactério-Viro-Immunologie

Monsieur le Professeur PENNAFORTE
Maître de Conférences Agrégé

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur RULLIER
Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse ;

en témoignage de ma gratitude.

A Messieurs les Chefs de Services des Hôpitaux de REIMS et de CHALONS-SUR-MARNE

qui m'ont prodigué leur enseignement.

A Mademoiselle GONTCHAROFF

Professeur de la Faculté des Sciences de Reims

en remerciement de la traduction des publications en langue russe.

A mes parents :

qu'ils soient ainsi récompensés de leurs sacrifices.

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

INTRODUCTION

Durant la période de 1964 à 1969, le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne, a été appelé à recevoir et à traiter six jeunes enfants et adolescents de moins de quinze ans atteints de leptospirose. Pendant ce temps, le service de Médecine Infantile de l'Unité d'Enseignement et de Recherche de Reims, acueillait deux autres cas de la même affection.

Devant les différents aspects cliniques réalisés, et surtout à la suite de résultats de laboratoire parfois différents des notions habituelles, il nous a paru intéressant d'essayer de dégager les particularités observées dans ces huit cas.

En effet, l'ubiquité du germe devrait être responsable d'un nombre de cas beaucoup plus important que celui que nous avons pu observer en six ans. Il semblerait donc que l'atteinte spirochétosique ne soit pas suffisamment recherchée.

C'est pourquoi, après un rappel des connaissances actuelles s'adressant le plus souvent à l'adulte, nous rapporterons les observations cliniques et biologiques de nos jeunes malades, puis nous ferons part de nos constatations.

MATERIEL D'ETUDE

Il s'agit de huit jeunes malades originaires de la région Champagne-Ardennes, contaminés le plus souvent par bains en rivière locales, sauf pour le cas N° 5 où le contage a eu lieu en Alsace et prend un aspect professionnel.

L'âge s'étend de trois à quinze ans. Le sexe masculin est fortement représenté par six cas.

La sérologie des deux premières observations a été étudiée par réaction de déviation du complément, par le laboratoire de bactériologie de l'Unité d'Enseignement et de Recherche de Reims, tandis que les autres cas étaient confirmés par sérodiagnostic des leptospiroses pratiqué par l'Institut Pasteur de Paris.

OBSERVATION N° 1

ROB... Daniel

Enfant de quatorze ans, originaire de Fismes, hospitalisé le 31 juillet 1967 pour syndrôme méningé avec céphalées, vomissements, raideur nuquale durant depuis le 27 juillet 1967.

Antécédents :

- Troubles digestifs en 1961.
- Séjour en aérium en 1963, à la suite d'un foyer pulmonaire.
- Notion de bain en rivière, sept jours auparavant.

Histoire de la maladie :

- du 26 au 28 juillet, l'enfant est fébrile et présente une angine
- le 29 juillet, la température revient à la normale. L'enfant va bien
- le 31 juillet, (une semaine après le bain) apparaissent :
  - . une sensation de malaise général
  - . avec céphalées, constipation (pas de selle depuis trois jours)
  - . hyperthermie à 39°

L'examen clinique révèle alors un syndrôme méningé très net. Par contre, il n'existe pas :

- de myalgies
- d'éruption cutanée ou muqueuse (herpès)

- d'épistaxis,

- d'injection conjonctivale,

- d'ictère ou subictère,

- d'hépatosplénomégalie.

Le laboratoire confirme le diagnostic de méningite : le liquide céphalo-rachidien est opalescent avec :

- 170 éléments (en majorité polynucléaires neutrophiles),

- 0, 35 g d'albumine.

Dans le sang :

- une hémoculture négative,

- numération formule sanguine à 10 400 dont 82 % de polynucléaires neutrophiles.

Evolution :

Un traitement de méningite purulente est entrepris, comportant :

- 16 millions d'unités de Pénicilline en perfusion intra-veineuse,

- 2 g de Solnicol en perfusion intra-veineuse,

- 4 g de Solumédine en intra-musculaire.

L'apyrexie est obtenue le lendemain. Les céphalées et vomissements persistent.

Le bilan biologique est complété : le culot urinaire, un prélèvement de gorge et un fond d'oeil sont normaux. Les tests viraux sont négatifs.

Le 6 août, le traitement est administré par voie buccale :

- Oracilline : 2 millions par jour,

- Tifomycine : 1;50 g.

La seconde ponction lombaire montre 96 éléments (lymphocytes) et 0,25 g d'albumine.

Le traitement est arrêté le 10 août 1967. L'enfant sort le 12 août alors que la température est restée normale.

Le 16 août, il est réhospitalisé pour asthénie. La fièvre atteint 37° 7 ; l'examen clinique est normal ; un second sérodiagnostic est pratiqué. Tout rentre dans l'ordre en quelques jours, sans traitement.

Les résultats des sérodiagnostics sont les suivants (par réaction de déviation du complément) :

- pour le premier ; positivité à :

  . 1/400 pour leptospirose ictéro-hémorragique,

  . 1/50 pour leptospirose canicola.

- pour le second ; positivité à :

  . 1/2000 pour leptospirose ictéro-hémorragique,

  . 1/100 pour leptospirose canicola.

Il s'agit donc d'une forme méningée pure de leptospirose dont l'évolution a été marquée par une recrudescence thermique d'importance

minime au seizième jour et par une asthénie durable.

La sérologie positive est apparue dans les délais normaux.

OBSERVATION N° 2

LHE... Sonia

Enfant de quatorze ans, adressée pour troubles digestifs, étiquetés : dyskinésie biliaire et hyperthermie à 40° 5.

Antécédents :

- Pas d'antécédents notables.

Histoire de la maladie :

- Depuis le 25 août 1967, l'enfant présente un état fébrile à 39°,
- Avec vomissements, anorexie totale et courbatures généralisées.
- Le 26 août, les vomissements cessent, la température est à 40° 5, avec céphalées importantes.
- Le 28 août, alors qu'il n'y a pas de selles depuis trois jours, l'enfant a une selle normale.

L'examen clinique ne révèle alors qu'une sensibilité de l'hypochondre droit, lors de la manoeuvre de Murphy. Il n'existe pas d'ictère ou de subictère. Le foie et la rate sont de volume normal. Les urines sont de couleur normale. La tension artérielle est à 9/4.

Au niveau de la sphère oto-rhino-laryngologique, existent quelques filets sanguins.

Le laboratoire vient infirmer le diagnostic d'hépatite porté

initialement.

Le 29 août 1967 :

- Numération Formule sanguine : 3 600 000 globules rouges,

7 400 globules blancs

dont 84 % de neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 10 lymphocytes, 4 monocytes ;

- SGPT : 8 unités Frankel,

- SGOT : 19 unités Frankel,

- Vitesse de sédimentation : 48-84-122,

- Hémoculture négative.

Au niveau des urines : pas d'albuminurie, pas de germe.

La température est à 37° 3.

Le 4 septembre 1967, est demandé un premier sérodiagnostic de leptospirose qui se révèlera, par la suite, positif à 1/2000 pour la leptospirose ictéro-hémorragique.

Le 31 août, l'enfant présente une recrudescence thermique à 38° 5, durant 24 heures.

L'enfant sort le 8 septembre, après vérification de la vitesse de sédimentation (à 17-36-104) et du débit hématies-leucocytes/minute qui est normal.

L'enfant est revu le 18 septembre 1967.

OBSERVATION N° 3

DES... Patrick

Enfant de sept ans, adressé le 28 juillet 1964 pour réaction méningée.

Antécédents :

- Rien de notable hormis un virage de cuti quatre mois auparavant.

Histoire de la maladie :

L'enfant a été mordu par un rat un mois plus tôt (le 30 juin).

Le 25 juillet, apparaît une hyperthermie à 40°, accompagnée de vomissements et de céphalées. Il existe une constipation depuis 48 heures.

L'examen à l'entrée, le 28 juillet, n'objective qu'un très discret syndrôme méningé, un gargouillement de la fosse iliaque droite.

On ne trouve aucune hépato-splénomégalie, pas d'adénopathie, ni aucun signe de la série leptospirose.

La numération formule sanguine montre alors une leucopénie à 3 200, comportant :

- 84 % de neutrophiles,
- 9 % de monocytes,
- 7 % de lymphocytes.

La vitesse de sédimentation est à 25 à la première heure.

La ponction lombaire est normale, y compris le Benjoin.

Les examens d'urines sont normaux.

Trois jours plus tard, les hémocultures sont négatives ; l'apyrexie est obtenue sous pénicilline et terramycine (4 millions - 0,75 g).

La vitesse de sédimentation diminue à 17/38, ainsi que le taux de globules blancs qui atteint 2 800 (81 % de neutrophiles, 1 basophile, 6 % monocytes, 12 % de lymphocytes) ; tandis que l'azotémie s'élève à 0,41 g pour mille et que les SGP-T donnent un chiffre de 90 unités Frankel.

On note une cholalurie et une hématurie microscopique .

Le 1° août, la température reprend malgré le traitement pour atteindre 38° 2 et dure 36 heures.

Une semaine plus tard, on assiste à une recrudescence de taux des globules blancs à 4 800 avec 43 % de neutrophiles et 40 % de lymphocytes.

Le traitement initial est stoppé. Il a duré dix jours au total.

Un premier sérodiagnostic pratiqué, pendant l'hospitalisation, donne des résultats douteux pour l'ensemble des sérotypes utilisés habituellement par l'Institut Pasteur.

Un mois plus tard, la recherche d'agglutinines est positive à 1/1000 pour la leptospirose ictéro-hémorragique et la leptospirose canicola puis, atteint 1/5000 pour les mêmes sérotypes, quatre semaines après.

Nous sommes donc en présence d'une forme pseudo-grippale de leptospirose dont la biologie n'a pas manqué de nous surprendre par le taux des globules blancs anormalement bas, évoquant une atteinte virale.

Dans ce cas également, la rechute thermique a été précoce et peu élevée.

L'augmentation du taux des anticorps s'est effectuée sur deux mois. Le rôle de l'antibiothérapie doit être évoqué pour expliquer ce retard d'apparition.

OBSERVATION N° 4

SZE... Denis

Enfant de neuf ans, admis dans le service le 28 août 1965 pour fièvre, asthénie, céphalées, vomissements.

L'interrogatoire ne note aucun antécédent marquant.

Histoire de la maladie :

L'enfant présente :

- des céphalées et un changement de caractère depuis une semaine sans notion d'hyperthermie, ni de contage.

L'examen à l'entrée objective un syndrôme méningé assez net, accompagné d'obnubilation, d'abattement, évoquant une réaction encéphalitique.

Le pouls est dissocié d'avec la température (72 pulsations par minute pour 38° 5).

La ponction lombaire ramène un liquide trouble :

. 760 éléments (polynucléaires),

. 0,65 g d'albumine.

Le fond d'oeil est normal.

Le 30 août 1965 :

Le syndrôme méningé disparaît. Seuls, les signes encéphalitiques persistent. L'apyrexie sans traitement est obtenue.

Le laboratoire montre une ponction lombaire pratiquement

normale :

- 86 éléments : 40 % de polynucléaires,

  60 % de lymphocytes.

- Albuminurie à 0, 34 g.

La numération formule sanguine donne 6 500 globules blancs :

- 60 % de neutrophiles,
- 28 % de lymphocytes,
- 5 % d'éosinophiles,
- 7 % de monocytes.

L'azotémie est à 0, 36 g pour mille ; l'amylasémie à 88 unités ; les hémocultures sont négatives.

On note également une atteinte hépatique avec un :

- Mac Lagan à 39,
- Test au Cadmium +++ ,
- Test de Hanger ++,
- Test de Gros 1, 40.

Au niveau des urines, existe une albuminurie modérée (0, 80 g par litre), une leucocyturie avec hématurie microscopique, évoquant une néphrite interstitielle.

Les jours suivants, sans traitement, on assiste à une normalisation des examens complémentaires (disparition de la lymphocytose

rachidienne, négativation des tests hépatiques, disparition de l'albuminurie et de la leucocyturie) tandis que l'apyrexie persiste.

Un premier sérodiagnostic de Martin et Pettit a été pratiqué le 13 septembre (trois semaines après le début des signes cliniques) :

- "présence de taux assez élevés d'agglutinines vis-à-vis de douze sérotypes de leptospires" (Réponse de l'Institut Pasteur).

Un mois plus tard, "réaction positive à 1/5000 vis-à-vis de leptospira-ictéro-hemorragiae en particulier".

L'enfant est alors soumis au traitement classique (Pénicilline) qui seul permettra une normalisation de la vitesse de sédimentation.

Cette observation représente une forme neuro-méningo-rénale de leptospirose. Là encore, l'absence de réaction leucocytosique a pu être notée.

OBSERVATION N° 5

WIT... André

Enfant de quinze ans, hospitalisé le 14 juillet 1968 pour choc à la pénicilline.

Antécédents :

- A travaillé dans une ferme,
- Bains de rivière.

Histoire de la maladie :

Depuis trois jours, l'enfant présente une hyperthermie accompagnée de vomissements, de céphalées.

L'examen initial pratiqué en ville révèle une très discrète raideur nuquale et une angine rouge.

La première injection de Pénicilline est suivie d'une ascencion thermique à 41° 5, avec tremblements, sueurs et troubles de la conscience qui motivent l'hospitalisation.

A l'entrée, outre l'hyperthermie et l'angine, la clinique constate une photophobie, des céphalées, mais l'examen neurologique est normal. Il existe une injection conjonctivale bilatérale et des "gargouillements" de la fosse iliaque droite.

Quelques heures après l'entrée, la tension artérielle à 14/10 initialement, chute à 6 1/2. Le sérodiagnostic de Wright est négatif.

Le laboratoire confirme l'absence de méningite.

Le 15 juillet, l'apyrexie est obtenue. La tension artérielle reste basse, à 8 1/2. L'examen neurologique est strictement normal. L'enfant ne vomit plus.

Cependant les urines apparaissent très foncées tandis que des myalgies sont signalées par le jeune malade.

Les examens complémentaires montrent :

- une numération formule sanguine à 11 000 globules blancs :
  - . 89 % de neutrophiles,
  - . 5 % de monocytes,
  - . 6 % de lymphocytes.
- une vitesse de sédimentation à 23 - 75,
- l'azotémie atteint 0,72 g pour mille,
- les transaminases sont très légèrement augmentées,
- les hémocultures sont négatives,
- au niveau des urines, existe une albuminurie à 0,95 pour mille et une hématurie microscopique (3 350 hématies par minute).

Deux jours plus tard, (troisième jour d'hospitalisation) l'enfant, sans traitement jusqu'à ce jour, présente un clocher fébrile à 39° 5.

Les urines s'éclaircissent. Une pénicillinothérapie est instaurée qui sera stoppée dix jours plus tard. Les hémocultures pratiquées sous pénicillinase sont de nouveau négatives. La biologie est pratique-

ment normalisée :

- azotémie à 0,40g par litre
- 6 200 globules blancs : . 50 % de neutrophiles,
  . 33 % de lymphocytes.
- albuminurie à 0,19 g pour mille,
- pas d'hématurie microscopique,

Au douzième jour de l'hospitalisation, un sérodiagnostic de Martin et Pettit est pratiqué, se révèlant positif à l'égard de neuf sérotypes de leptospirose, atteignant un taux de 1/800 vis-à-vis de leptospira ictero-hemorragiae, au deuxième prélèvement effectué dix jours plus tard.

Mis à part la très discrète réaction méningée initiale lors de la première injection de Pénicilline, non confirmée par le laboratoire, l'atteinte rénale est isolée.

Il est difficile d'interpréter l'apyrexie obtenue sans traitement le lendemain de l'hospitalisation, suivie deux jours après d'une reprise à 39° 5. S'agit-il d'une rechute thermique précoce ?

OBSERVATION N° 6

BAC...

Enfant de sept ans, adressé le 9 septembre 1968 pour syndrôme méningé.

Histoire de la maladie :

Depuis trois jours, l'enfant présente une hyperthermie à 40°, avec vomissements, douleurs abdominales, rachialgies et arthralgies sans modification articulaire.

L'abstention thérapeutique initiale est suivie d'une chute thermique durant 24 heures, puis de reprise fébrile tandis que le syndrôme méningé classique s'installe. En outre, l'examen neurologique est normal mais l'observation clinique met en évidence des myalgies quadricipitales. Différentes articulations sont douloureuses simultanément. Il existe une injection conjonctivale bilatérale.

L'interrogatoire des parents retrouve une notion de bain en rivière (Yonne), quinze jours plus tôt.

La première ponction lombaire est strictement normale :

. 10 éléments (100 % lymphocytes),

. 0,12 g d'albumine.

La numération formule sanguine révèle :

. 7 200 globules blancs : - 86 % de neutrophiles,

- 10 % de lymphocytes.

. 3 400 000 globules rouges.

La vitesse de sédimentation atteint 86.

Les hémocultures sont stériles.

Le bilan habituel est, par ailleurs, négatif (pas d'anomalie au niveau des urines et des tests hépatiques).

La pénicillinothérapie est alors entreprise.

Deux jours après l'hospitalisation, la température persiste à 38° 7. Les signes méningés ont disparus (sauf la constipation). Les urines sont rares et très colorées.

La seconde rachicentèse montre alors une réaction lymphocytaire :

- 450 éléments : . 95 % de lymphocytes,
  . 5 % de monocytes,

tandis que les examens sanguins tendent vers la normalisation (vitesse de sédimentation diminuée à 52 - 103, numération formule sanguine à :

- 8 300 globules blancs (81 % de neutrophiles),
- 4 200 000 globules rouges.

Un premier sérodiagnostic des leptospires est demandé à l'Institut Pasteur : "présence de taux élevés à l'égard de neuf sérotypes de leptospires - Nombreuses coagglutinines". Il est confirmé au quatrième septenaire : le taux atteint 1/10 000° vis-à-vis du sérogroupe leptospira ictero-hemorragiae, alors quela pénicilline a été administrée, dès le

lendemain de l'hospitalisation, pendant dix jours, à raison de trois millions par jour.

Nous sommes en présence d'une forme méningée pure dont la traduction biologique a été quelque peu retardée.

L'évolution s'est faite d'une seule tenue sans reprise thermique.

OBSERVATION N° 7

CHE... Olivier

Enfant de trois ans, hospitalisé le 3 août 1969 pour troubles de la marche et hyperthermie.

Histoire de la maladie :

Depuis trois jours, l'enfant présente une température à 39° voire 40, se plaint de douleurs des membres inférieurs, entraînant des troubles de la marche non systématisés et variables lors d'examens itératifs. L'examen clinique est, par ailleurs, entièrement négatif ainsi que le bilan biologique pratiqué (hémocultures, urines, numération formule sanguine).

Le malade sort le 7 août après deux jours d'apyrexie sans traitement. Le soir même, les parents le ramènent pour une hyperthermie à 39°. L'examen clinique est à nouveau muet. Seule, la tension artérielle est basse (7).

Une ponction lombaire est effectuée sur la notion de très discrète raideur nuquale :

- 500 éléments (100% lymphocytes)
- 0,22 g pour mille d'albumine.

La numération formule sanguine montre une polynucléose atteignant 11 400 (65 % de neutrophiles et 28 % de lymphocytes).

La vitesse de sédimentation est à 10 - 25, l'azotémie est pra-

tiquement normale à 0, 37 g pour mille. Les hémocultures sont à nouveau négatives. Il n'existe pas d'atteinte hépatique ni urinaire.

Le lendemain 8 août, la température revient à la normale sans traitement.

Le 12 août, la fièvre réapparaît accompagnée d'un ballonnement abdominal et d'une constipation.

Le laboratoire révèle une augmentation de la vitesse de sédimentation à 20/40 tandis que : la polynucléose neutrophile persiste, que la ponction lombaire se normalise :

- 53 éléments (lymphocytes);
- 0, 36 g d'albumine.

et qu'une hématurie microscopique apparaît.

On demande alors un sérodiagnostic de Martin et Pettit qui se révélera positif à l'égard de dix sérotypes de leptospirose avec présence de coagglutinines.

La pénicillinothérapie est entreprise (deux millions par jour pendant dix jours).

Deux semaines plus tard, le sérum du malade présente "une réactivité majorée à l'égard du sérogroupe ictéro-hémorragiae".

L'enfant sera revu trois mois plus tard, où l'on notera un taux d'anticorps atteignant 1/800.

Il s'agit de notre deuxième forme méningo-rénale dont l'évolution a été marquée par deux reprises fébriles, l'une au cinquième jour, la seconde au dixième jour de l'hospitalisation alors que le traitement n'était pas encore entrepris.

OBSERVATION N° 8

HIN... Corinne

Enfant de neuf ans, hospitalisée le 22 août 1969 pour syndrôme méningé.

Antécédents :

Huit jours auparavant, l'enfant a présenté un épisode hyperthermique avec vomissements, céphalées, "mal de gorge". Un traitement antibiotique (Tifomycine suppositoire) est alors prescrit.

L'hospitalisation est motivée par la recrudescence thermique et l'apparition de douleurs au niveau de la fosse iliaque droite, d'une raideur nuquale.

L'examen clinique initial confirme le syndrôme méningé, sans signe neurologique associé. L'oropharynx est rougeâtre. Deux adénopathies sous-maxillaires sont notées. Il existe une injection conjonctivale bilatérale. La tension artérielle est normale (10/5).

Le laboratoire donne les résultats suivants :

- numération formule sanguine : 3 650 000 globules rouges,
  9 000 globules blancs
  (77 % de neutrophiles, 14 % de lymphocytes).
- vitesse de sédimentation 31 - 67,
- hémocultures négatives,
- azotémie : 0,42 g par litre,

- ponction lombaire : 500 éléments : - 70 % de lymphocytes,

- 25 % de polynucléaires.

0,45 g d'albumine.

Le 23 août, l'enfant présente un subictère conjonctival tandis que la température chute, et que les urines se raréfient. Les SGP-T atteignent 126 unités Frankel. On ne note pas de sels ni de pigment biliaire dans les urines.

Deux jours plus tard, apparaît une élévation thermique. La pénicillinothérapie est alors entreprise (un million x 2 par 24 heures).

Au niveau du laboratoire, l'atteinte hépatique se confirme avec un Mac Lagan à 34, un test de Gros à 2,20 tandis que les SGP-T chutent à 68 unités Frankel.

La numération formule sanguine montre alors :

- 3 500 000 globules rouges,
- 7 600 globules blancs : - 56 % de neutrophiles,

- 33 % de lymphocytes.

La vitesse de sédimentation atteint 42/84 ; l'azotémie chute à 0,30 g pour mille.

La seconde ponction lombaire ramène un liquide encore trouble avec 310 éléments : - 87 % de lymphocytes,

- 8 % de monocytes,

- 5 % de polynucléaires

et une albuminurie à 0, 52 g pour mille.

Les examens d'urines sont strictement normaux.

Le 1° septembre 1969, un nouveau bilan biologique est pratiqué bien que l'apyrexie soit obtenue et que l'examen clinique soit totalement négatif.

La numération formule sanguine est identique à la précédente ; la vitesse de sédimentation a diminué à 36 - 73 ; les tests hépatiques sont perturbés : - Mac Lagan à 50,

- Test de Hanger ++,

- Test de Gros à 2, 10,

Les transaminases et l'azotémie sont normales.

La ponction lombaire s'est normalisée mais l'albuminorachie reste à 0, 40 g pour mille.

Le premier sérodiagnostic des leptospires est alors demandé ; la réponse (15 jours après le début des signes), confirme le diagnostic initial "présence d'agglutinines sériques à l'égard de dix sérogroupes". Le second sérodiagnostic pratiqué un mois après le début des signes révèle un taux de 1/ 5000 à l'égard de leptospira ictero-hemorragiae.

Cette observation représente donc une forme méningo-subictérique.

DEFINITION

Les leptospiroses sont des zoonoses, transmissibles à l'homme par de nombreux animaux vecteurs présentant ou non la maladie mais de toute façon, porteurs du virus. Le plus souvent, il s'agit de mammifères sauvages, en particulier les rongeurs. Le pouvoir de reproduction et de dissémination explique la diffusion mondiale de l'affection. Ils représentent le plus important reservoir de virus.

Mais parfois, certains mammifères domestiques deviennent à leur tour agents infectants.

La maladie humaine résulte alors de l'envahissement de l'organisme par les leptospires émis dans les urines d'animaux contaminés, après stagnation dans un milieu favorable dont nous rappellerons les caractéristiques ultérieurement.

La traduction clinique est assez univoque mais la prédominance de l'atteinte d'un ou plusieurs viscères : foie, rein, méninges (le plus fréquent) permet d'individualiser certaines formes, principalement chez les enfants.

La découverte de cette maladie se superpose à l'établissement de l'entité de la leptospirose ictéro-hémorragique.

Les premières descriptions proviennent du baron LARREY au cours de la Campagne d'Egypte.

HISTORIQUE

En 1870, une première tentative de synthèse clinique par FRIEDRICH, à propos de deux cas dans Heidelberg. Il faut attendre l'année 1882 pour que LANCEREAUX réalise l'isolement clinique de l' "ictère grave essentiel", à début brutal présentant une phase pré-ictérique fébrile et algique, une période d'ictère avec hépatomégalie suivie d'un épisode de rechute.

En 1885, LANDOUZY décrit le syndrôme sous le nom de typhus hépatique. L'année suivante, MATHIEU en France et WEIL, reprenant les deux cas de Heidelberg, en Allemagne, distinguent parmi les ictères, certaines formes suivies de rechutes, dont la nature serait infectieuse. GOLDSCHMITT en 1887, signale l'atteinte hépatique et rénale. Ce n'est qu'en 1908 que WIDAL et ABRAMI publieront une étude anatomo-pathologique des lésions hépatiques.

La confirmation de la nature infectieuse est apportée en 1915 par INADA et IDO qui isolent le spirochète à partir du foie d'uncobaye inoculé par le sang d'un mineur malade. D'autres Japonnais en 1916, découvrent la présence du spirochète dans les urines, par observation au microscope à fond noir, tandis qu'en Allemagne, HUBENER et REITER, UHLENHUTH et FROMME confirment la découverte d' INADA et IDO et en précisent la morphologie.

La même année, MARTIN et PETTIT publient les trois premiers

cas français et la possibilité d'identification de la maladie par sérodiagnostic.

Dès 1918, l'existence de "formes camouflées" sera rapportée par COSTA et TROISIER, GARNIER et REILLY, BARIETY, mettant l'accent sur la prédominance de l'atteinte d'un ou deux appareils tandis que les Japonnais isolent d'autres types de spirochètes (leptospira hebdomadis et leptospira autumnalis).

D'année en année, différents auteurs isolent de nouveaux types de leptospires responsables de syndrômes cliniques d'aspect particulier. TARASSOF en 1928, individualise leptospira grippo-typhosa, SCHUFFNER et KLARENBECK découvrent leptospira canicola en 1933 puis, O.GSELL décrit en 1944 la maladie des jeunes porchers due à leptospira pomona. En Italie, BABUDIERI identifie leptospira bataviae responsable de la maladie des rizières.

Puis, selon les régions, différents types seront découverts, portant le nombre de variétés connues à une quarantaine actuellement responsables d'affections, qualifiées par MOLLARET de "Leptospiroses mineures".

MICROBIOLOGIE

Observé initialement par INADA et IDO, à partir du foie d'un cobaye inoculé, le spirochète est surtout visible au microscope à contraste de phase ou à l'ultramicroscope, mieux encore après trois jours de culture. Son aspect est d'ailleurs variable selon l'âge de cette culture. A l'état frais, il se présente comme un filament hélicoïdal ramassé, de 10 à 15 microns de long sur 0,25 microns de large. Il comporte une vingtaine de tours de spires, dont le pas est à droite. En outre, il existe deux ou trois ondulations allongées et les extrémités sont recourbées, lui donnant un aspect alphabétique (en J - C ou S). Il est animé de mouvements intermittents, à type de vrille et de reptation lui conférant une mobilité extrême.

Au fur et à mesure que la culture vieillit, les aspects réalisés sont très polymorphes : soit leptospires groupés en amas, soit forme granulaire argyrophile avec filament terminal décrite initialement par SEGUIN et dont la signification n'est pas identique pour tous les auteurs (forme sexuelle - forme dégradée précédant la lyse - forme filtrable-aspect particulier d'un stade du cycle du leptospire ?).

Après coloration, en particulier du fait de l'affinité tinctoriale vis-à-vis de l'argent (méthode de FONTANA-TRIBONDEAU, de LEVADITI), le spirochète apparaît épaissi par disparition des spires

- Milieu de VERVOORT : . sérum de lapin, sel marin, peptone, phosphates.

- Milieu de STUART : . contenant un indicateur coloré.

- Milieu de STEFANOPOULO : à partir d'extrait globulaire.

Outre cette présence de sérum de lapin, le leptospire nécessite des conditions spéciales :

- thermiques (optimum vers 29 - 30°),

- de luminosité, du fait de sa sensibilité à la lumière, l'obscurité est obligatoire,

- de pH favorable à 7,6.

A ce propos, il est classique d'additionner au milieu liquide une couche d'huile de vaseline pour éviter l'alcalinisation et la dessication de la culture en réalisant une anaérobie.

Actuellement, les recherches s'orientent vers les milieux solides, en particulier, sur embryon de poulet. Les germes apparaissent au quatrième jour, mais l'aspect macroscopique de la culture n'est pas modifié et l'observation doit avoir recours à la microscopie.

ANATOMIE - PATHOLOGIE

Grâce aux ponctions-biopsies, les lésions anatomo-pathologiques ont pu être observées, l'atteinte étant rarement fatale.

Le foie présente macroscopiquement, une légère augmentation de volume et est d'aspect jaunâtre. Au microscope, les leptospires sont retrouvés dans les espaces intercellulaires, parfois groupés en amas, prédominant autour des vaisseaux sus-hépatiques surtout. Les travées cellulaires sont désorganisées, hyperplasiées et présentent des plages de nécrose limitée. Des thrombi biliaires peuvent être remarqués. Les cellules de Küpffer sont volumineuses et très pigmentaires. Les reins et les surrénales sont également jaunâtres, hypertrophiés et mous. L'aspect est variable selon la date de l'atteinte : les leptospires sont visibles plus fréquemment lors de la phase septicémique dans les espaces interstitiels oedématiés. Leur siège est périvasculaire.

Ensuite, ils sont retrouvés au niveau de la corticale et dans le tissu conjonctif, soit extra-cellulaires soit dans une vacuole intra-cytoplasmique. L'aspect histologique réalisé est celui d'une tubulonéphrite interstitielle par cytolyse avec vacuolisation des cellules épithéliales. Au niveau du myocarde, les lésions consistent en foyers hémorragiques nécrotiques ou inflammatoires. Dans les autres tissus, les lésions sont minimes, se traduisant par des foyers hémorragiques et des amas macrophagiques.

Quelle en est l'épidémiologie ?

La maladie humaine est étroitement dépendante de la diffusion du spirochète chez les animaux qui représentent le réservoir de virus principal. Si le rat était seul tenu responsable lors de la découverte, AUSTONI distingue actuellement quarante deux espèces qu'il répartit en deux catégories :

- les porteurs vrais, ne contractant pas la maladie (ce sont les rongeurs),
- les porteurs occasionnels (animaux domestiques), représentant une étape du "cycle des leptospires" (hote intermédiaire).

Les rats, de par leurs conditions de vie dans les égouts et sur les bords de rivière constituent de très loin le réservoir principal. Les animaux atteints présentent une leptospirose plus ou moins durable. Les espèces en cause sont : le rat gris, le rat noir et la souris d'autant plus qu'ils sont adultes, (les jeunes étant protégés par une immunité acquise à la naissance), les rongeurs des champs (campagnol, hamster, souris glaneuse).

Le chien peut se comporter comme un réservoir de virus. STUTTGART a donné son nom au syndrôme clinique réalisé chez l'animal par l'association d'une gastro-entérite fébrile et d'une tendance hémorragique. Il semble être le réservoir préférentiel de leptospira canicola.

Au niveau rural, les animaux domestiques interviennent dans une proportion bien inférieure, dans la transmission à l'homme. Eux-mêmes peuvent-être atteints, le plus souvent par leptospira pomona, et présenter ou non des symptômes. L'infection est parfois révélée uniquement par la sérologie.

La contamination humaine s'effectue alors à partir des urines leptospirofères qui doivent rencontrer le milieu favorable au développement du spirochète. En effet, ceux-ci sont fragiles, tués par les ultra-violets et la chaleur ainsi que la dessication. Un pH compris entre 7,4 et 8,4 leur est nécessaire (exemple des mines japonnaises, acides exemptées). Ils résistent plus volontier au froid. La nature géologique du sol intervient également, en particulier, la salinité qui est néfaste. Le rôle de l'oxygène est moins important. Une fermentation protéique légère peut même favoriser leur croissauce, en inhibant la prolifération de germes antagonistes. Certaines algues soufrées (Beggiatoa) aident leur développement. En outre, les antiseptiques sont très actifs sur le germe. Ces conditions remplies, leur survie est relativement courte (au mieux quelques semaines) mais ils sont constamment renouvelés par l'élimination urinaire des porteurs et restent donc dangereux en permanence.

Classiquement, la porte d'entrée est cutanée soit par les petites

plaies cutanées (rarement par morsure ou griffure) soit surtout par macération par contact prolongé avec l'eau infectée (contamination des pêcheurs, des professions exposées). La voie muqueuse est également possible. Les accidents de laboratoire suivis de leptospirose en sont témoins. La conjonctive semble être la plus sensible en particulier chez les nageurs de crawl. Reste, le problème de la pénétration digestive qui est refutée par tous les auteurs. Il faut pourtant rappeler les cas observés à Madrid en 1931 par J. JORGE, après souillure d'une fontaine dont l'eau avait un pH favorable. Enfin, il est une possibilité décrite par TOPCIU, la voie trans-placentaire responsable de l'accouchement d'un enfant mort dont seul le foie contenait des leptospires. Cet auteur cite également un cas de leptospirose congénitale, la contamination de la mère survenant avant la délivrance.

Quelque soit la porte d'entrée, le mode de contamination est le plus souvent indirect bien que la diffusion des leptospires soit naturellement et heureusement limitée. En effet, l'homme atteint représente rarement un danger par sa leptospirurie rapidement tarie. Par contre, la contagion directe de l'animal à l'homme est observée dans 5 % des cas par lèchage, griffure, morsure.

Comment se réalise la contamination indirecte ?

Dans 60 % des cas, les bains de rivières sont responsables. Plus rarement, il s'agit de pêcheurs, voire de chute accidentelle dans l'eau. Dans 35 % des cas, les activités professionnelles sont en cause, en particulier, les mineurs, les égoutiers, les professions en rapport avec les animaux domestiques et leur traitement : pourcentage tel que la Législation la reconnaît comme maladie professionnelle.

Cette notion de maladie professionnelle nous amène à parler de l'âge et du sexe de "prédilection" de la leptospirose.

L'âge du sujet atteint se situe dans la grande majorité, entre quinze et cinquante cinq ans. Il semblerait que la maladie soit rare avant et après. En ce qui concerne le sexe, quelque soit l'âge, la prédominance masculine est certaine mais ne reçoit pas d'explication. Actuellement, l'hypothèse d'infection inapparente chez le sujet de sexe féminin non décelable cliniquement est retenue.

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique réalisé est celui de l'ictère infectieux à recrudescence fébrile décrit initialement par GARNIER et REILLY. Il associe un cycle fébrile particulier à une hépatonéphrite et une atteinte méningée.

L'installation de la maladie, (phase pré-ictérique), est silencieuse, de durée variable, en moyenne six à douze jours avec fluctuations en plus ou moins de quatre jours (suivant la virulence et le nombre des germes).

L'invasion est brutale, marquée par un frisson violent tandis que la température s'élève à 40° en quelques heures, accompagnée d'une sensation de malaise général intense, de céphalées diffuses, de courbatures généralisées, d'un état nauséeux voire de vomissements. En quelques jours, se constitue un syndrôme infectieux sévère avec une fièvre en plateau à 40°, tachycardie, hypotension. L'asthénie est très accusée. L'anorexie nette est aggravée par des vomissements. La langue est saburrale. Les urines se raréfient et se colorent.

L'examen clinique à ce stade, révèle des myalgies pénibles, diffuses le plus souvent, mais prédominant aux membres inférieurs et aux lombes, spontanées ou réveillées par les mouvements ou la pression des masses musculaires. Il s'y associe parfois des arthralgies, voire même des ostéoalgies.

COSTA et TROISIER ont signalé un point phrénique cervical, net à droite. Un ou plusieurs épistaxis peuvent venir émailler la symptomatologie.

Très fréquemment, un syndrôme cutanéo-muqueux apparaît surtout au niveau des conjonctives oculaires qui "s'injectent de sang" tandis qu'une hyperemie des pommettes et du pharynx est notée. Un rash cutané, de type morbilliforme ou scarlatiniforme, visible à la fin de cette période, régresse rapidement. L'herpès naso-labial est inconstant. Le syndrôme méningé est plus ou moins net, avec apparition d'une raideur de la nuque, d'un signe de Kernig, d'une hyperesthésie cutanée, de troubles vasomoteurs. D'autres signes cliniques sont inconstamment retrouvés :

- hépato-splénomégalie le plus souvent discrète;
- sensibilité de l'hypochondre droit,
- signes d'auscultation pulmonaire.

A ce stade, le diagnostic peut-être soupçonné d'autant plus que l'interrogatoire aura pu mettre en évidence une notion de bains en rivière ou de contact professionnel. Il sera confirmé par les examens de laboratoire montrant :

- une hyperleucocytose sanguine avec polynucléose neutrophile (écartant ainsi les origines virales),

- une hyperazotémie à 1 g par litre,

- hémocultures,

- inoculation au cobaye,

- des modifications du liquide céphalo rachidien, même si le syndrôme méningé est absent : hypercytose avec prédominance lymphocytaire, albuminorachie augmentée,

- une albuminurie modérée, avec hyperazoturie, parfois déjà une urobilinurie.

Le diagnostic est rarement évoqué à ce stade mais l'apparition de la phase ictérique ne tarde pas à y faire penser. En effet, la fin du premier septenaire est marquée par l'apparition d'un subictère conjonctival qui se généralise rapidement, classiquement d'une teinte rouge-orangée, flamboyant par association avec la vasodilatation cutanée. Les urines sont alors rares, très foncées, contenant des sels et des pigments biliaires (quelquefois dissociés au profit des pigments). Les selles sont normalement colorées. Le prurit et la bradycardie sont rarement notés. Les signes généraux persistent, à un degré moindre: la fièvre chute en lysis pour redevenir normale en une dizaine de jours, l'asthénie est toujours très marquée ainsi que l'anorexie, la tension artérielle reste basse. L'examen clinique retrouve un foie un peu sensible, augmenté de volume. La rate est percutable. Les voies digestives

sont saburrales. Le syndrôme rénal est très net ; outre l'oligurie, l'albuminurie reste modérée, une cylindrurie et une hématurie microscopique peuvent apparaître. L'élimination azotée est ralentie, l'azotémie augmente sans manifestation clinique d'urémie. Le syndrôme méningé est accentué et conféré à l'insomnie associée aux myalgies. Le syndrôme hémorragique est souvent discret, en France, se résumant à quelques pétéchies, gingivorragies voire seulement à un signe de lacet positif.

Les examens para-cliniques montrent alors :

- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile,
- une vitesse de sédimentation très accélérée,
- une anémie modérée,
- une hyperazotémie,
- une hyperbilirubinémie souvent importante, avec réactions de floculations positives,
- quelquefois :
  - . des troubles de la crase sanguine,
  - . une hyperglycémie,
  - . une hypochlorémie avec baisse de la réserve alcaline.

Dans le liquide céphalo-rachidien, l'hypercytose (lymphocytes)

est considérable, avec albuminorachie modérée.

A partir du dixième jour, le malade entre dans la période intermédiaire où les signes cliniques s'attenuent : la température est revenue à la normale, le pouls se ralentit, les myalgies disparaissent, les signes méningés régressent, l'ictère pâlit, le malade se sent mieux; cependant, l'asthénie persiste, la diurèse augmente, les urines s'éclaircissent, une dissociation pigmento-cholalique y apparaît. Malgré cela, l'azotémie reste toujours élevée. Cette période dure quelques jours et se termine par une réascencion thermique au treizième jour de l'évolution, le plus souvent isolée, parfois accompagnée d'une reprise des signes cliniques, en particulier, de l'érythémie. Elle se traduit quelquefois uniquement par une réaction fébrile vespérale pendant une semaine.

A la fin du troisième septenaire, survient enfin une véritable crise polyurique avec élimination uréique élevée et par suite diminution de l'azotémie. L'ictère, la leucocytose régressent complètement. Le malade reste très fatigué, amaigri. Les urines contiennent encore un taux d'albumine plus ou moins élevé.

La guérison s'effectue en quelques mois, sans séquelle hépatique ou rénale (sauf peutêtre une albuminurie résiduelle). L'immunité conférée est solide, durable mais malheureusement non valable pour les autres types de spirochètes.

Cet aspect clinique de la spirochétose n'est pas univoque. Nous n'insisterons pas sur les diverses formes cliniques ictériques (ictère grave plus ou moins rapidement mortel, ictère pseudo-grave, ictère infectieux catarrhal), rares dans notre région, pour envisager les formes de leptospirose anictériques, beaucoup plus fréquentes surtout chez l'enfant puisque certaines statistiques font état de 82 % chez l'adolescent de moins de dix neuf ans.

En tout premier lieu, les aspects méningés décrits initialement par COSTA et TROISIER en 1916, semblent être observés le plus souvent.

Ils réalisent un syndrôme méningé très net qui, associé à l'herpès et l'injection conjonctivale, constituent la triade symptomatique de TROISIER. En outre, les myalgies, la diarrhée, l'ascencion thermique brutale, une certaine note hémorragique après une notion de contage récent orientent aisément le diagnostic.

La ponction lombaire confirme l'atteinte méningée en révélant une hypercytose de deux à trois cents éléments, d'abord à prédominance de polynucléaires puis de lymphocytes, tandis que le taux d'albumine atteint 0, 50 g par litre en moyenne. Les autres dosages dans le liquide céphalo-rachidien sont normaux.

Les examens de sang montrent une anémie légère, une hyper-

bles mentaux de type confusionnels. Ces formes sont exceptionnelles .

La note rénale peut dominer le tableau, réalisant une véritable néphrite-azotémique et albuminurique fébrile ou d'autres aspects atypiques de néphrite hématurique.

Enfin, l'atteinte spirochétosique peut se traduire par une hyperthermie pratiquemment isolée. Marquée par un début brutal avec frisson et une élévation thermique à 40°, elle s'accompagne fréquemment de myalgies, de conjonctivite et de pharyngite. L'évolution en est rapidement favorable en une dizaine de jours sans reprise thermique. La notion de bain en rivière ou d'un contage en milieu adéquat doit évoquer une leptospirose en présence de cette "grippe d'été" (forme qui serait le plus souvent rencontrée chez l'enfant pour J. MARIE).

Le diagnostic est parfois encore plus difficile ; de nombreux auteurs ont pu mettre en évidence des taux d'anticorps élevés chez des sujets n'ayant présenté aucun signe cliniquement décélable, surtout en période d'épidémie, lors de recherches systématiques.

Le pronostic de cette affection est, dans nos régions, le plus souvent favorable. Il dépend essentiellement, pour les formes ictériques, du terrain (alcoolique surtout). En fait, les formes anictériques qui semblent être de loin les plus fréquentes chez l'enfant, ont un pronostic constamment favorable. Seule, une albuminurie minime peut résumer pendant plusieurs mois les séquelles de leptospirose.

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic différentiel car la spirochétose risque plus d'être méconnue que confondue :

La période initiale pose le problème d'une pyrexie avec syndrôme algique ; le laboratoire éliminera une grippe banale, une méningite cérébro-spinale ou lymphocytaire d'étiologie différente, un rhumatisme articulaire aigu ou une polymyosite. Mais, surtout du fait de la période d'élection estivo-automnale, il faudra écarter la poliomyélite.

En période secondaire, le problème sera de préciser l'étiologie d'une hépatonéphrite :

- origine septicémique : colibacilles, salmonelles, streptocoques, accès palustres ;
- origine hépatovésiculaire : angiocholite urémigène identifiable sur les signes locaux sous-hépatiques ;
- origine virale : hépatite virale à rechute - ictère catarrhal

bénin ;

- origine toxique ou médicamenteuse.

Les formes méningées seront étiquettées après la ponction lombaire qui évincera une étiologie vasculaire, syphilitique, tuberculeuse ou à pyogènes. Par contre, il faudra compléter le bilan pour éliminer les autres causes de méningites lymphocytaires bénignes.

On comprend donc l'importance qu'ont pris les différents examens biologiques dans le diagnostic de leptospirose. Quels sont-ils ? La mise en évidence du germe peut se faire à certains stades de la maladie, par des techniques dont la valeur est très inégale.

La période initiale est théoriquement favorable à la recherche du leptospire dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, à l'aide de l'ultramicroscope. En fait, les erreurs, les fausses interprétations de lame sont fréquentes. Madame KOLOCHINE-ERBER propose une technique sur sang incoagulable, centrifugé trois fois de suite, dont les conditions de réalisation sont difficiles au lit du malade. Les résultats en sont aléatoires hors d'un laboratoire spécialisé.

L'hémoculture pratiquée avant le dixième jour d'évolution, est possible avec les précautions citées précédemment. Le liquide céphalo-rachidien peut être également cultivé.

Dans tous les cas, la quantité ensemmencée doit être faible

(1, 5 cm3 pour 15 cc de milieu).

Les leptospires poussent en une dizaine de jours, rares au début, accompagnés de faux leptospires dont le nombre diminue avec l'âge de la culture. Certaines souches apparaissent tardivement après trente jours et nécessitent un repiquage. La culture est d'autant plus difficile que le prélèvement a été fait tardivement, en raison de la présence d'anticorps anti-leptospires. L'observation se fait à l'ultra-microscope ou au microscope à fond noir.

L'inoculation peut se pratiquer à partir du sang du malade ou de la culture. Elle recquiert les rongeurs, en particulier, le cobaye sensible à un grand nombre de souches, et le hamster, animal d'élection de leptospira canicola et grippo-typhosae. L'injection est intra-péritonéale ou sous-cutanée, encore que toutes les voies classiques soient possibles.

Les leptospires disparaissent rapidement du point de piqûre et sont retrouvés dans le sang à partir du quatrième jour. A une phase d'hyperthermie à 41° où l'hémoculture est positive, succède une hypothermie simultanée à l'ictère. L'animal meurt en six à douze jours. L'autopsie montre des lésions caractéristiques : ictère sous-cutané, lésions hémorragiques diffuses. L'hémoculture post-mortem et l'ensemencement d'un prélèvement hépatique sont encore positifs.

Les préparations sur lame, en particulier les frottis hépatiques colorés selon les méthodes argentiques (cf. supra) montrent un nombre de leptospires d'autant plus faible que le prélèvement a été pratiqué tardivement après la mort de l'animal.

La fin du premier septenaire inaugure une période muette biologiquement. Il faut attendre le douzième jour pour rechercher la présence de leptospires dans les urines. Les décharges successives nécessitent des examens répétés quotidiens. L'acidité urinaire défavorable aux germes, oblige à une observation directe immédiate, toujours au microscope à contraste de phase. La centrifugation, si elle est prolongée, accroît les chances de retrouver des éléments.

L'ensemencement des urines est possible mais non utilisé en raison de la contamination fréquente par d'autres micro-organismes. Par contre, l'inoculation à un animal sensible garde toute sa valeur et procède selon des modalités identiques à l'injection de sang.

En fait, l'examen capital est le diagnostic sérologique. En effet, à partir du huitième - dizième jour, apparaissent des anticorps que la majorité des auteurs rend responsable de la rechute thermique. D'abord faible, le taux augmente lentement pour atteindre un niveau élevé en quinze jours - trois semaines ; persistent très longtemps, ce qui rend les prélèvements obligatoirement multiples.

La technique de réaction d'agglutination lyse recquiert un laboratoire spécialisé en raison des nombreuses conditions particulières :

- entretien de souches très variées,
- agglutination spontanée des leptospires,
- présence de coagglutinines entre les divers sérogroupes.

Elle consiste à observer au microscope à fond noir, différentes souches pures de spirochètes, mises en présence de sérum suspect, à des dilutions croissantes, après un séjour de deux heures à l'étuve.

La réaction est positive si la préparation montre selon la dilution, une diminution de la mobilité des micro-organismes ou de petits amas globuleux dont la périphérie paraît irrégulière en raison de la lyse des éléments.

L'interprétation est quelquefois difficile en raison de phénomènes de zone pour les dilutions faibles et de la présence de coagglutinines. Il faut alors renouveler les examens ou avoir recours à l'épreuve de saturation des agglutinines pour affirmer le sérotype.

Ultérieurement, le diagnostic rétrospectif peut être effectué par la recherche d'immunisines, responsables de la neutralisation des leptospires chez le cobaye préalablement inoculé par le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

Le traitement est actuellement très discuté, en dehors des formes graves. L'antibiothérapie ne semble pas devoir être systématique. Si l'efficacité de la pénicilline paraît indiscutable, dans certains cas, en raccourcissant l'évolution, elle n'évite pas toujours les rechutes. L'association Pénicilline - Streptomycine serait assez heureuse.

D'autres antibiotiques, tels que l'auréomycine, le chloramphénicol, la terramycine donnent des résultats inconstants.

En outre, l'antibiothérapie a été accusée de retarder l'apparition des agglutinines et de diminuer le taux des immunisines.

Le pronostic régulièrement favorable sous nos latitudes, la fréquence de la maladie très vraisemblablement plus élevée que la réalité ne la laisse supposer, semblent justifier l'abstention thérapeutique.

COMMENTAIRES DES CAS PERSONNELS

Hormis l'observation N° 5 concernant un adolescent dont la contamination a eu lieu en Alsace, les autres malades sont tous originaires de la région de Châlons-sur-Marne et Reims, leur contamination est locale.

Les différents tableaux cliniques observés nous ont permis d'apprécier la très grande fréquence des formes anictériques chez l'enfant, avec un méningo-tropisme marqué puisque cinq cas sur huit ont présenté un syndrôme méningé d'importance variable (ce qui correspond au pourcentage habituellement avancé en Europe).

Parmi les éléments méningés cliniques, il faut noter la constipation simultanée à l'hyperthermie qui paraît être plus souvent rencontrée que chez l'adulte (où les fréquences de la diarrhée et de la constipation sont identiques).

Les céphalées et les vomissements sont constamment retrouvés par contre, les signes objectifs d'atteinte méningée sont très variables sans commun rapport avec les anomalies du liquide céphalo-rachidien dont l'apparition, nous l'avons vu, est parfois retardée par rapport à la clinique (observation N° 7).

L'incubation, quand elle a pu être chiffrée, oscille entre sept jours et un mois pour l'observation N° 3. Les bains en rivières locales

ont été en cause dans cinq cas. Une fois, il s'est agi d'une morsure. Le plus jeune malade de la série (observation N° 7) a vraisemblablement été contaminé par son père, employé au service de dératisation pour lequel nous n'avons pas pu faire de sérodiagnostic.

D'autres éléments de la série leptospirose ont été souvent rencontrés ; ce sont, en particulier, les myalgies et même les arthralgies, responsables de l'hospitalisation du jeune malade N° 7, par les troubles de la marche qui en sont résultés. Il faut bien reconnaître d'ailleurs que ces troubles subjectifs associés à l'hypérémie conjonctivale rencontrée également très souvent dans nos cas, ont été à l'origine du diagnostic de leptospirose.

En ce qui concerne la note hémorragique, elle a toujours été discrète chez nos jeunes malades, se traduisant dans un cas par quelques filets sanguins visibles au niveau des amygdales. Le plus souvent, la tendance hémorragipare fut visible par l'hématurie microscopique, observée trois fois, à des taux toujours faibles et rapidement normalisés.

Par ailleurs, nous n'avons jamais noté d'hépato-splénomégalie ni d'éruption cutanée.

Enfin, l'évolution a toujours été bénigne et rapide, marquée par la précocité des reprises thermiques que le malade soit sous trai-

tement ou non. Seul, le cas N° 3 a été marqué par une chute tensionnelle difficilement récupérable.

Du point de vue épidémiologique, rappelons la prédominance de l'atteinte des sujets masculins, non encore expliquée (six cas sur huit dans notre série).

Si les raisons professionnelles ont été mises en cause, chez l'adulte en 1927 par DOPTER et DE LAVERGNE, cela ne peut s'appliquer aux enfants et adolescents. Faut-il envisager avec BOYER et BLANCHER une forme inapparente après contamination qui immuniserait les sujets féminins contre toute infection ultérieure ? Il semble bien exister un facteur sexuel puisque malgré des conditions d'environnement identiques, la fréquence est toujours très largement supérieure chez le garçon.

La faible morbidité de la maladie aux âges extrêmes de la vie est toujours avancée; si la grande fréquence chez l'adulte de par les contaminations professionnelles ne peut être niée, nous pensons que l'idée de rareté dans les premières années de la vie doit être abandonnée.

La méconnaissance du syndrôme est plus vraisemblable pour expliquer la faible quantité des cas hospitalisés ; un certain nombre de "grippette d'été" doit bénéficier d'une antibiothérapie minime sans exploration approfondie.

Si les signes rencontrés ne prêtent pas à discussion, il n'en

est pas de même pour la biologie.

En effet, dans six de nos cas nous avons retrouvé la notion classique de polynucléose neutrophile importante. Par contre, les observations N° 3 et N° 4 nous ont posé quelques problèmes ; la seconde présentait une formule leucocytaire pratiquement normale bien qu'effectuée en période aiguë. La première allait à l'encontre par la leucopénie initiale à 3 200, atteignant même 2 800 en cours d'évolution de la phase d'invasion.

Nous avons retrouvé dans la littérature une observation semblable (VERGER : cas d'une fillette mordue par un chien). Faut-il faire intervenir le mode de pénétration du germe par morsure un mois plus tôt ? L'effraction sanguine directe et massive a-t-elle permis à d'autres germes à effet hémolytique de pénétrer en même temps que le leptospire ? Cela paraît peu vraisemblable car d'une part, la numération globulaire pratiquée à l'entrée s'élevait à 4 800 000 et d'autre part, les hémocultures étaient négatives.

L'origine en est peut-être la localisation hépatique du spirochète, étape obligatoire du cycle. Celui-ci présente un effet cytopathogène vis-à-vis des hépatocytes (d'après AREAN cf. supra). Or, le taux des transaminases SGP était augmenté à 90 unités Frankel. On ne peut pas ne pas évoquer une certaine analogie avec une hépatite virale anictérique.

mis à part la polynucléose.

En Ce qui concerne les hémocultures, même en cas de prélèvement précoce et de respect des conditions citées précédemment, elles ont toujours été négatives.

La vitesse de sédimentation a été accélérée dans tous les cas, à des degrés variables, parfois très persistants comme dans l'observation N° 4. La numération globulaire nous a rarement montré une anémie instable même lorsque la note hémorragique était présente.

L'étude du liquide céphalo-rachidien a confirmé les notions déjà connues, à savoir, la lymphocytose massive initiale, encore que celle-ci ait été remplacée par un certain panachage dans un cas (observation N° 1). L'hypercytose est parfois retardée par rapport à la clinique. L'albuminorachie est faiblement augmentée, dissociée de la réaction cellulaire. Les sucres et les chlorures ont toujours été normaux. La régression des anomalies méningées est en règle générale rapidement favorable même en l'absence du traitement.

Au niveau des urines, l'atteinte est toujours minime, se résumant à une albuminurie modérée (toujours inférieure à un gramme par litre dans nos cas) ; associée quelquefois à une hématurie microscopique et une leucocyturie. L'azotémie qui résultait à rarement dépassé 0, 50 g par litre (sauf dans l'observation N° 5 où le taux a atteint 0, 72 gramme par litre).

A ce propos, nous rappellerons les théories émises quant au mécanisme d'apparition de l'atteinte rénale.

Pour AUSTONI-CORA, l'hypotension artérielle initiale associée à la vasodilatation serait responsable d'une chute du flux sanguin rénal comparable à celui observé dans le choc. L'origine serait donc hypoxique.

Au contraire, AREAN met en cause une toxine, appuyé par les travaux d'auteurs japonnais (qui ont obtenu des lésions histologiques expérimentales chez l'animal après injection d'extraits stériles de culture de leptospires), italiens et français (qui ont montré l'action cytotoxique du spirochète sur les cultures de cellules rénales et hépatiques). Le support serait de nature glucido-lipido-polypeptidique (SEFER - DINCOULESCO - SULICA).

L'association des deux mécanismes (action cytotoxique renforcée par l'hypoxie) est séduisante mais non vérifiée.

Nous avons constaté quatre fois une note hépatique se traduisant, en l'absence de dosage du taux de bilirubinémie, par une positivation durable des tests de floculations et une augmentation, minimes certes, des transaminases SGP ce qui semble confirmer la réalité de l'effet cytopathogène.

Enfin, le sérodiagnostic nous a permis de vérifier la prédominance dans notre région du sérotype ictéro-hémorragique. Les dosages

ont donné des résultats variables allant de 1/800° à 1/10 000°, d'apparition quelquefois retardée en raison de l'antibiothérapie précoce. Dans quatre cas, la sérologie a fait état de présence de nombreuses coagglutinines entre leptospira ictéro-hemorragiae et canicola, en particulier, lors des prélèvements initiaux. L'explication réside dans l'utilisation de souches de valence sérologique différente ; le renouvellement des examens, à intervalles espacés, devrait permettre de trancher quand les taux sont suffisamment élevés, au besoin en recourant à l'épreuve de saturation des agglutinines (Madame KOLOCHINE-ERBER) ; ce qui n'a malheureusement pas été pratiqué pour le cas N° 3.

En résumé, quels sont les signes qui doivent amener à demander un sérodiagnostic de Martin et Pettit ?

Sur le plan clinique, la notion de bains en rivières récents doit être avant tout retenue. Malheureusement, l'apparition du syndrôme méningé associé aux myalgies oriente plutôt le diagnostic vers une poliomyélite. Reste, l'injection conjonctivale bilatérale qui semble fréquemment retrouvée. L'atteinte rénale est latente.

Sur le plan biologique, la polynucléose neutrophile sanguine devrait y faire penser. Il ne faut pas compter sur les hémocultures pratiquées, trop souvent, tardivement après instauration d'une antibiothérapie intempestive. Bien sur, la ponction lombaire en cas de signes méningés et les modifications urinaires discrètes, hormis la preuve formelle que fournirait la présence de germes, doivent amener l'idée de leptospirose.

En fait, la clinique et la biologie classiques sont insuffisantes pour induire le diagnostic. C'est plutôt l'absence de signes francs en faveur d'une autre infection qui, en dernier recours, devrait engendrer la pratique du sérodiagnostic.

Aussi, une tentative de préparation d'une leptospirine P a-t-elle été réalisée par PARNAS à partir de quatre sérotypes de leptospires :

- leptospira ictero-hemorragiae : Winjberg ;

- leptospira canicola : Hond Utrecht IV ;

- leptospira grippo-typhosa : Moskva V ;

- leptospira polonica : Parnas Cybulska.

La préparation s'effectue par concentration de trente millions de germes par millilitre additionnés de 0, 5 ml de phénol, suivie de stérilisation sur milieu agar-agar au sang avec glucose et bouillon de Tarozzi.

Le résultat de l'injection de 0, 1 ml de culture en sous-cutané et de 0, 1 ml de bouillon stérile à trois centimètres de distance est lu aux premier, second et troisième jour. Elle induit la production d'anticorps anti-leptospires à un taux très faible, disparaissant en quatorze jours.

La réaction est fidèle, non dangereuse et spécifique du genre leptospirose mais pas de chaque sérotype. En constatant les sérotypes rencontrés dans notre série, elle aurait, certainement, été utile. Malheureusement, elle ne semble pas être de pratique courante en France.

CONCLUSION

Nous avons rapporté ici les observations de huit cas, hospitalisés, de leptospirose chez l'enfant.

A plusieurs reprises, nous avons insisté sur l'apparente rareté de l'affection cadrant mal avec l'ubiquité du germe. Dans la mesure où chaque syndrôme fébrile ne faisant pas sa preuve, chaque méningite lymphocytaire d'étiologie non précisée apparaissant en période estivo-automnale, bénéficierait d'une exploration sérologique vis-à-vis des spirochètes : nous devrions en voir augmenter la fréquence rapidement.

Il est regrettable que la leptospirose n'intervienne que rarement dans le diagnostic différentiel de syndrômes non étiquetés.

VU, le Président de thèse,

VU et permis d'imprimer,

Le Doyen,

Président de l'E.P.C.S.C.

1 - ABDUSSALAM M.
International work in leptospirosis
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 46 : p 15-21 1966 (Bibliogr.)

2 - ADDAMIANO L.
Antibiotics in the therapy of leptospirosis
Rassegnaa di clinica, terapia e scienze affini (Roma)
1966 N° 65 : p 324-30 (Bibliogr.)

3 - ALMEIDA T.D ; WATERSON A.P ; BERRY D.M et TURBER L.H
Les structures associées au leptospire dues peut-être à l'agent Marburg
Lancet 1° Fev. 1969 1 N° 7588 p 235-237

4 - ALSTON J.M et BROOM
Leptospiroses humaines et animales
EDIMBOURG - LIVINGTON Editeur 1958 (Bibliogr.)

5 - AMSTUTZ P.
Leptospiroses : Formes cliniques, diagnostic et traitement
Gaz. Med. de France 25 juin 1966 73 : N° 12 p 2815-20

6 - ANDRE L. ; BEAUCHENER R. et NAVARRANNE P.
Un cas de leptospirose grippo-typhosae à forme méningée
BM. Soc. Med. Hop. Paris 29 Mai 1947 63 : N° 15-16 ; 320-22

7 - ARAGON P.R
- Studies leptospirosis
- Laboratory evidence of human infection
Acta Med. Philipp 1 1968 - Apr. Jun. 1965 (Bibliogr.)

8 - AREAN V.M.
The pathologic anatomy and pathogenis of fatal human leptospirosis
(Weil's disease) Amer. J. Path. 1962 40 : p 393-423

9 - AUDOLY P.
Forme rénale de leptospirose à leptospira canicola
Bull et Mem. de la Sté Med. Hop. de Paris 27 Fev. 1948 p 203-205

10 - AUSSANAIRE M. et TINEL G.
Les leptospiroses in MILLEZ P. et BONNEFANT F. - Maladies infectieuses
Chap. 41 Collection médico-chirurgicale Flammarion Edit. Paris

11 - AUSTONI M.
Le leptospirosi

12 - AUSTONI
Seminario, Padova 1953 p 121
Le leptospirosi - Edizioni Minerva Medica Torino 1953 715 p (Bibliogr.)

13 - AVREAN V.M
The pathologic anatomy and pathogenis of fatal human leptospirosis
Amer. J. Path. 1962 40 : p 393-423

14 - AYROSA GALVAO P.A et Coll.
"La leptospirose chez l'enfant"
Pediat. Prat. 1968 39 : 155-160

15 - BABUDIERI B.
Prophylaxie des leptospiroses
Concours Med. 3 Nov. 1962 84 : N° 44 p 58-53-54

16 - BARBIER P. ; LATASTE - DOROLLE C. et RYTER A.
Ictère à répétition et leptospirose
Importance d'un rappel anamnestique "bataviae"
Presse Med. 7 Fev. 1970 70 : N° 7 p 307-310

17 - BARIETY M. ; COURY Ch. ; THIBAUT Ph. ; LAMELIN J.M
Leptospira canicola à forme fébrile et méningée avec uvéite
Bull. Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris 13-1-61 77° année p 42-50

18 - BASTIN R.
Leptospiroses
E.M.C

19 - BEGUE
L'épidémiologie des leptospiroses
Semaine Med. 20 Mai 1970 48 : N° 10 p 190-192

20 - BELMOTTE
Modes de transmissions des leptospiroses à l'homme
R.P. 11 XI - 58 VIII N° 29 p 3333-3342

21 - BENOIST F. et LATASTE-DOROLLE C.
Recherche préliminaire en vue de la vaccination contre la leptospirose professionnelle des égoutiers (leptospirose ictéro-hémorragique)
Ann. Med. Int. Mai 1970 121 : N° 5 p 489-96

22 - BERTRAND
Les antibiotiques dans le traitement de la leptospirose ictéro-hémorragique
Concours Med. 22 Nov. 1952 74 : N° 47 p 3972-76

23 - BLANC G. ; MAILLOUX M. ; KOLOCHINE-ERBER B. ; ASCIONE L.
Enquête épidémiologique sur la leptospirose au Maroc
BULL. Soc. Path. Exot. 1961 54 : N° 4 p 761-75

24 - BONNIOT R.
Leptospirose ictéro-hémorragique
Med. int. Mars 1970 5 : N° 3 p 229-241

25 - BOUDIN G. et NICK J.
Méningite à liquide clair
E.M.C

26 - BOYER J. ; CORRE-HURST L. ; TISSIER M. et SALPIN-JALOUSTRE H.
Etude épidémiologique de la leptospirose ictéro-hémorragique
Presse Med. 29 Mars 1952 60 : N° 21 p 445-47

27 - BOYER J. et BLANCHER G.
Les leptospiroses
E.M.C 1961 - 8039 Q 10

28 - BOYER J. et BLANCHER G.
Leptospiroses mineures
E.M.C 1961 - 8039 Q 30

29 - BRZYK T. et Al.
The allergie intracutaneous test in leptospirosis with leptospirin P
Zbl Bakt (orig) 206 : p 272-75 Mars 1968

30 - CABANEL G. et Al.
Subacute polyarthritis in grippo-typhosic leptospirosis
Presse Med. 18 Janv. 1969 77 : p 95-6

31 - CASTELLANI PASTORIS M.
Research on the phenomenon of specific agglutination of leptospira
Ann. Ist. Sup. Sanit. 1965 1 : p 124-8 (Bibliogr.)

32 - CHADLI A. et BAKOSS P.
Enquête sérologique sur la leptospirose humaine en Tunisie
Arch. Inst. Pasteur Sept-Oct. 1964 41 : N° 3-4 p 397-406

33 - CHADLI A. et BAKOSS P.
Enquête sur la leptospirose en Tunisie
Arch. Inst. Pasteur (Tunis) Mars 1965 42 : N° 1 p 45-58

34 - CHAUBIER C. (Mme)
A propos de leptospiroses d'origine hydrique
Thèse Paris 1966 N° 410 54 pages

35 - COGHLAN J.D et BAIN A.D
Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus
Brit. Med. J. 25 Janv. 1969 1 : N° 5638-228-30

36 - DARNAUD
Les leptospiroses
Rev. Med. Toulouse N° 3 Mars 1970 p 335-56

37 - DE BRITO T.
On the pathogenesis of the hepatic and renal lesions in leptospirosis
Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 10 : 237-41 Juil-Aug 1968 (Bibliogr.)

38 - DELONS S. et HUGONOT R.
Les manifestations hépatiques des leptospiroses
Maroc Med. 1964 43 : 577-79

39 - DEPARIS M ; SARRAZIN A. et MANIGAND G.
Les leptospiroses mineures
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3373-79

40 - DEPARIS M. ; SARRAZIN A. ; MANIGAND G. et TISON C. (Melle)
Quelques remarques cliniques sur les leptospiroses (leptospira pomona)
Sem. Hop. Paris 4 Avril 1960 N° 16 p 1025-28

41 - DUMAS J.
Bactériologie médicale
Flammarion Edition Paris

42 - DU PLESSIS J.L et Al.
Antigenic structures of leptospiral comparative study of results obtained by several immunologic méthods
Ann. Inst. Pasteur Paris 118 : p 179-90 Fev. 1970

43 - DVOSKIN S. et HOOK E.W
Fièvre à "canicola" associée à une méningite
Arch. of int. Med. Juin 1956 97 : N° 6 p 793-97 (Bibliogr.)

44 - EDWARDS G.A et Al.
Leptospirosis

45 - EDWARDS G.A et Al.
Med. Times 94 : p 1086-95 Sept. 1966
Med. Times 96 : p 903-13 Août 1966 (Bibliogr.)

46 - ENGELHARDT K.
The effect of tetracycline on the antibody formation in leptospirosis
Arch. Hyg. Bakt 151 : p 124-30 May 1967 (Bibliogr.)

47 - ENGELHARDT K.
Leptospirosis, an often unrecognized infections disease
Z Allgemein Med. 45 : p 763-68 10 juin 1969

48 - FAGIOLO U. et Al.
Direct immunofluorescence reaction in the differenciation of leptospires
Ann. Ist. Sup. Sanit. 1968 1 : p 344-50

49 - FASQUELLE R. ; POUTREL F. et BERGOGNE E.
L'histoire et les caractères généraux des leptospires
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3313-320

50 - FONTAN et VERGER
Deux cas de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée pure ; absence d'hypercytose rachidienne dans les premiers jours de la maladie
J. Med. Bordeaux Mars 1947 3 : p 125-26

51 - FREYER H.U
Les leptospiroses et le système nerveux chez les enfants
Ann. Paed. Mai 1954 182 : N° 271-94 (Résumé Français)

52 - FREYER H.U
Les leptospiroses
Deuxième communication à la pathogènie et au traitement
Ann. Paed. Mai 1954 182 : N° 6 p 317-333 (Résumé français)

53 - FREYMULLER B.E et Coll.
Electromicroscopie du rein biopsé dans la leptospirose humaine
Ann. J. Trop. Med. Mai 1965 14 : N° 3 p 397-403 (Bibliogr.)

54 - GASCARD E. ; DANIEL F. ; CHERIF A.A. et LEVY P.
Leptospirose méningée à leptospira canicola
Marseille Med. 1968 105 : N° 7-8 p 617-621

55 - GASTINEZ P.
Précis de bactériologie médicale
Masson Edit. Paris

56 - GAUTHIER R. et Al.
New contributions to the study of leptospirosis in Réunion - I. Study of 70 cases ; 18 of which fatal
Clinical and biological aspects - Physiopathological considerations
Bull. Soc. Path. Exot. Mai-Juin 1969 62 : N° 6623 ; 212-213

57 - GAUTIER E.
Maladie de Weil
Schweiz Med. Wschr. 11 Janv. 1969 99 : N° 2 p 41-42 (Bibliogr.)

58 - GEFFEN T.J ; TINKER C.M
Méningites à leptospires
Lancet 5 août 1950 259 : N° 6623 ; 212-213

59 - GERVAISE
A propos of a case of leptospirosis due to leptospira hebdomadis
J. Med. Bordeaux 142 : 1020/1 1965

60 - GIBBS F.A et Al.
Electroencephalographic study of patients with acute aseptic meningites
Pediatrics 29 : 181 1962

61 - GIRAUD P.
Méningites aiguës de l'enfant
E.M.C 1964 4098 A 10-17

62 - GOXARD E. et Al.
Meningeal leptospirosis due to leptospira canicola
Marseille Med. 105 : 616/21 1968

63 - GSELL
Traitement de la leptospirose
Deutsche Med. Wschr. 15 Oct. 1965 90 : N° 42 p 1870-72

64 - GSELL G.
Traitement des leptospiroses
Ann. des Stés Belges de Med. Trop. de parasitologie et de mycologie humaine et animale
N° 46 1966 p 203-12

65 - 66 HEATH C.W Jr ; ALEXANDER A.D. et GALDON M.M
La leptospirose aux U.S.A
Analyse de 483 cas chez l'homme (1949 à 1961)
New England J. Med. 14 Oct. 1965 273 : N° 16 p 857-64
21 Oct. 1965 273 : N° 17 p 915-22

67 - HUBBERT W.T et HUMPHREY G.L
Epidémiologie de la leptospirose en Californie : une cause de méningite aseptique
California Med. Fev. 1968 108 : N° 2 p 113-117 (Bibliogr.)

68 - HUGONOT H.
Etude sur les leptospiroses - Le rein des leptospiroses
La leptospirose à leptospira australis - La leptospirose des hammans
Semaine des Hôpitaux 1961 38 : p 73-75

69 - International colloquium over leptospirosis
Soc. Belg. Med. Trop. Ann. 1966 46 : N° 1 p 1-132 (Bibliogr.)

70 - International colloquium over leptospirosis
Soc. Belg. Med. Trop. Ann. 1966 46 : N° 2 p 135-270

71 - JACKLI W.
Un cas de maladie des porchers chez un enfant
Mschr. f. Kinderh, 5 Janv. 1941 85 : N° 3-4 p 165-171

72 - KATS L.N et Al.
Ultra structure of the axial filament in leptospira
Dokl. Akad.Nauk. SSSR 175 : p 1389-91 Aug. 1967 (Bibliogr.)

73 - KATS L.N et Al.
Election microscopic studies of the leptospira cyst.
Dokl. Akad. Nauk. USSR 176 : p 710-11 21 Sept. 1967 (Bibliogr.)

74 - KHAIMZON B.I et MUKHORDOV F.G.
La leptospirose anictérique chez l'enfant
Vop. Ohrany Mater. 1968 13: N° 12 p 49-5 (Bibliogr.)

75 - KHAIMZON B.I
Aspect clinique d'une forme méningée de leptospirose non ictérique
Klinitchescaïa (Moscou) 1969 47 : N° 5 p 60-62

76 - KHAIMZON B.I
The clinical picture of the meningeal form of non icteric leptospirosis
Klin. Med. (Moskva) May 1969 47 : p 60-2

77 - KISSEL
A propos d'un cas de leptospirose ictéro-hémorragique
Thèse Paris 1967 N° 274 101 pages

78 - KISSELEVA F.L
Leptospirose sans ictère chez les enfants
Pediatriia 1955 N° 3 p 67-69 (Bibliogr.)

79 - KITKENKO V.S. et Al.
On the question of the morphology of leptospirae
J. Hyg. Epidem. (Praha) 1967 11 : p 478-82

80 - KITKENKO V.S. et Al.
A study of the effect of immune serum on leptospirae in the agglutination lysis reactions
Z h Mikrobiol 1968 45 : p 44-7

81 - KITKENKO V.S et Al.
The effect of leptospirae on different tissue cultures
Z h Microbiol 47 : p 48-52 May 1970 (Bibliogr.)

82 - KOLOCHINE-ERBER B.
Les méthodes de laboratoire dans le diagnostic des leptospiroses
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3381-90

83 - LAMELIN J.P.
Leptospirose ictéro-hémorragique (formes cliniques, diagnostic, traitement)
Gaz. Med. France 25 Mai 1963 70 : N° 10 p 1871-77

84 - LAPORTE A.
Leptospirose à spirochéto-hemorragiae (Spirochétose ictéro-hémorragique)
Rev. Prat. 21 Avr. 1957 7 : N° 12 p 1277-83

85 - LATASTE-DOROLLE
Leptospira in animals, current knowledge in the epizootological category on leptospirosis in France
Bulletin de l'Office International des épizooties
N° 65 May-June 1966 p 831-49 (Paris)

86 - LAWSON J.H
Canicola fever in man and animals
Brit. Med. J. N° 2-6 Août 1966 p 336-40

87 - LEBRETON J.M
Hépatites cholostatiques leptospirosiques
Maroc Med. 1958 400 : p 924-26

88 - LE PARCO
Les leptospiroses
Revue de Médecine N° 27 Nov. 1969 p 1755-64

89 - LEPTOSPIROSES
Brit. Med. J. 25 Janv. 1969 1 : N° 5638 p 200

90 - LEREBOULLET J ; Mme KOLOCHINE-ERBER et CASTEL
Un cas de leptospirose à leptospira canicola, transmission probable par morsure de chien
Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris 18 Fev. 1949 p 176-79

91 - LESNIKOV A;L et Al.
Leptospiral diseases complicated by meningitis
Tr. inst. Epidem. Pasteur 25 : p 293-304 1963 (Bibliogr.)

92 - LEVRAT M ; DESPIERRES G. ; OLLAGNIER C et Melle LANTERNIER
Les manifestations pulmonaires de la leptospirose ictéro-hémorragique
Lyon Med. 1950 183 p 7-9

93 - LUKASZEWICZ J. et Al.
Acute encephalitis during the course of leptospirosis with a rare neurological syndrome
Przegl. Epidem. 23 : p 347-8 1969 (Bibliogr.)

94 - MAGOFFIN R.L et LENNETTE E.H
Non polioviruses and paralytic disease
Calif. Med. 97 : p 1-7 1962 (Bibliogr.)

95 - MAILLOUX M.
Notes sur l'épidémiologie des leptospiroses
Biologie Med. Mai-Juin 1965 54 : N° 3 p 257-78

96 - MAILLOUX M.
Les leptospiroses au Maroc : nouveaux documents
Bull. Med. Path. Exot. Sept-Oct 1965 58 : N° 5 p 841-47

97 - MAILLOUX M.
Les causes des leptospiroses en Afrique du Nord
Deutche Medizinische Wochenschrift N° 91 25 Fev. 1966 p 370-72

98 - MAILLOUX
Use of the leptospira bifloxa patoc antigen in the serodiagnostic of leptospirosis
Ann. Inst. Pasteur (Paris) 112 : p 121-25 Janv. 1967

99 - MAILLOUX M.
Présence d'anticorps antileptospires chez le lapin
Bull. Soc. Path. Exot. 1968 61 : N° 2 p 149-54

100 - MAILLOUX M.
A propos de sérodiagnostics des leptospires
Biol. Med. Mars-Avril 1969 67 : N° 2 p 89-132

101 - MAILLOUX M. et BENKIRANE N.
Aspects épidémiologiques des leptospiroses dans la région de Meknès
Maroc Med. Juillet 1970 50 ; N° 537 p 442-44

102 - MANIGAND G. ; AUZEPY Ph. ; DELAMARE J. ; DE PARIS M.
Les manifestations pulmonaires des leptospiroses
Semaine Hop. Paris 14 Nov. 1964 40 : N° 49 p 2670-73

103 - MELNOTTE P.
Modes de transmissions des leptospires à l'homme (Epidémiologie des leptospires)
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N°29 P 3333-42

104 - MERCIER CALVAIRAC M. (Melle)
Les formes mortelles de leptospirose ictéro-hémorragique (à propos de deux observations)
Thèse Paris 1966 N° 411 55 pages

105 - MILLIEZ P. ; LAROCHE Cl. ; FRIDEL D. ; PAOLAGGI J. et Mme KOLOCHINE ERBER
A propos de deux cas de leptospirose méningée pure à spirocheta ictero-hemorragiae
Bull. Mem. Ste Med. des Hop. Paris 11 Fev. 1955 71 : N° 5-6 p 139-46

106 - MISENZNIKOV A.V
Le diagnostic différentiel de la forme méningée de l'encéphalite transmise par les tiques et de la leptospirose anictérique chez l'enfant
Pediatria (Moscou) 1967 N° 1 p 61-64 (Résumé français)

107 - MOCHMANN H.
50 years of pathogenic leptospirae - A look back on the history of their discovery
Zbl. Bakt. (Orig.) 198 : p 137-42 Dec. 1965

108 - MOLLARET P.
Classification nosologique et caractère cliniques généraux des leptospiroses humaines
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3343-49

109 - MONNET P.
Leptospiroses in "Antibiotiques en Pédiatrie"
Doin Editeur, Paris 1966 p 322-24

110 - MORIN M. et PEROL R.
Leptospirose ictéro-hémorragique
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3351-59

111 - MULLER F. et Al.
A study of fixed and soluble leptospira antigens
Zbl. Bakt. (Orig.) 207 : p 69-74 May 1968

112 - MULLI J.C
Mort du foetus après leptospirose pendant la grossesse
Med. et Hyg. 15 Oct. 1969 27 : N° 888, 1183

113 - NAGARATNAM N. et Al.
Leptospirosis (anicteric) as a cause of long and short term pyrexia in the Kegella district (Ceylon)
Ceylon Med. J. 12 : p 225-8 Dec. 1967 (Bibliogr.)

114 - NAUCIEL Ch.
Les leptospiroses
Gaz. Med. France 10 Oct. 1966 73 : N° 19 p 3685-92

115 - NAUCIEL Ch.
Leptospirosis
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 10 : p 3-8 Janv. 1969

116 - NICOLESCO M.
Diagnosis by complement of fixation tests with antigens mixture in the detection of animal leptospirosis
Arch. Roum. Path. Exp. (Microbiol) 26 : p 761-7 Dec. 1967

117 - NICOSIA A. et Al.
Experimental uveitis in leptospirosis (preliminary research)
Ann. occulist (Paris) 200 : p 988-92 Sept. 1967

118 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Problèmes actuels des recherches sur la leptospirose - Rapport d'un groupe d'Experts de l'Organisation mondiale de la Santé
N° 380 p 11 1967

119 - OSZCZAK A. et Al.
Meningeal reactions in leptospirosis
Pol. Tyg. Lek. 25 : p 1130-2 27 Juil. 1970 (Bibliogr.)

120 - OVCHINNIKOV N.M et Al.
The morphology of treponema pallidum and leptospirae (election microscopic study)
Zh Mikrobiol 45 : p 131-5 Nov. 1968 (Bibliogr.)

121 - PALLARD F. ; PLAUCHU M. ; GALY P. et BERTOME A.
Deux cas de leptospirose canicola à forme méningée
Lyon Medical 181 : N° 22 p 337-41

122 - PARNAS J. et Al.
Sugar units, chemotypes and serotypes of leptospira
Z. Naturforsch (B) 23 : p 993-6 Jul. 1968

123 - PERRAULT M. et Al.
Anemia due to deficiency of GGP deshydrogenase and influenze typhoid leptospirosis
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 119 : p 545-50 Mars-Avril 1968

124 - PILLOT J. et RYTER A.
Structure des spirochétes
1 - Etude des genres treponema, borrelia et leptospira au microscope électronique
Ann. Inst. Pasteur 1965 108 : p 791-804

125 - PILLOT
Contribution à l'étude du genre treponema
Structures anatomiques et antigéniques
Biol. Med. Juillet-Août 1966 55 : N° 4 p 343-435

126 - PIOLINO M.
Renal insuffisancy in leptospirosis
Rev. Med. Suisse Rom. 89 : 81-6 Fev. 1969

127 - PIOLINO M. et SZEKELY A.M (Mme)
Sur la pathogénie de l'ictère et de l'insuffisance rénale au cours de la leptospirose ictéro-hémorragique (à propos de l'observation d'un cas mortel)
Presse Med. 14 Mai 1966 74 : N° 24 p 1250-52

128 - POULET
Les leptospiroses
Concours Med. 11 Mars 1967 89 : N° 10 p 1813-31

129 - PUPKEVITCH - DIAMANT Y.S
Formes cliniques et classification clinique de la leptospirose
Klinitchescaiia Med. (Moscou) 1970 48 : N° 5 p 102-109((Bibliogr.)

130 - PUPKEVITCH - DIAMANT Y.S.
Le traitement des leptospiroses par la chloromycétine et des antibiotiques de la série des tétracyclines
Klinitchescaiia Med. (Moscou) 1969 47 : N° 2 p 126-130

131 - QUENEAU P ; LEVRAT R. ; DETRY R. et PONT M.
Leptospirose ictéro-hémorragique à forme broncho-pulmonaire isolée (à propos d'une nouvelle observation)
Lyon Med. 31 Mars 1968 99 : N° 13 p 1079-88

132 - RADU I. et Al.
Study of leptospira by means of fluorescentes antibodies
1 - Serological studies with immunofluorescence compared with the agglutination lysis test
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 24 p 513-26 Juin 1965

133 - RICHARDSON F. et BATTAGLIA F.C
Atteinte du système nerveux central, consecutive à une méningite aseptique associée à une infection à leptospires chez un enfant
Pediatrics Nov. 1962 30 : N° 5 p 803-8

134 - RYTER A. et LATASTE-DOROLLE C.
Etude au microscope électronique de la réaction d'agglutination lyse
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1966 46 : (1) p 55-70

135 - SAMEDON A.S.
The serologic characteristics of the protein and polysaccharide fractions of a complex antigen isolated from leptospira
Zh Mikrobiol 1966 43 : p 13-7 (Bibliogr.)

136 - SAN JUAN F. ; DUARTE F. ; TREIGER M et RIOS GONCALVES A.J.
Aspects histologique et fonctionnel du foie dans la leptospirose ictéro-hémorragique
Hospital Oct. 1968 74 : N° 4 p 1125-48

137 - SCHMIDT J. ; CARDESA A. et BAHLMANN J.
Clinique et pathogénèse de la maladie de Weil (Leptospirose ictéro-hémorragique)
Deutsche Med. Wschr. 7 août 1970 95 : N° 32 p 1649-52

138 - SEDOV V.A
On the incidence of meningoencephalitis in swamp fever
Klin. Med. (Moskva) 44 : p 112-4 Dec. 1966

139 - SEFER M.
Contribution to the study of the chemical constitution, the antigenic structure and the pathogenic power of leptospira
1 - Determination of the toxicity of leptospiras
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 24 : p 555-68 Sept. 1965

140 - SEFER M.
Contributions to the study of the chemical constitution, the antigenic structure and the pathogenic power of leptospira
2 - Localisation of the endotoxin in the anatomical and chemical structures of leptospiras
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 24 : p 269-82 Sept. 1965

141 - SEFER M.
Contributions of the study of the chemical constitution, the antigenic structure and the pathogenic power of leptospira
3 - Isolation of the endotoxin - Relations between the complement fixing common antigen and the endotoxin of leptospira
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 24 : p 283-98 Sept. 1965

142 - SILVERIE R. ; MONNIER M et LATASTE-DOROLLE C.
Nouvelle enquête sur les leptospiroses à Madagascar
Contributions à l'étude des leptospiroses humaines, bovines et porcines de la région Sud.
Bull. Soc. Path. Exot. 1968 61 : N° 3 p 346-59 (Bibliogr.)

143 - SIMPSON B. et Coll.
Fonction rénale après leptospirose
Brit. Med. J. 19 Août 1967 N° 5563 p 47-673

144 - SITPRIJA V.
Renal involvement in human leptospirosis
Brit. Med. J. 1968 2 : N° 5606 656-58

145 - SITPRIJA V. et EVAN H.
Le rein dans la leptospirose humaine
Amer. J. Med. Dec. 1970 49 : N° 6 p 780-88

146 - SOICHOT R. ; PUGEAUT R. ; MICHIELS R. et JEANNIN F.
Spirochétose ictéro-hémorragique à forme rapidement mortelle
Lésions rénales atypiques
Rev. Med. Dijon 1° Avr. 1969 4 : N° 3 p 163-69

147 - SPINU I. et Al.
Results obtained in the treatment of acute human leptospirosis with antibiotics Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 23 : p 337-44 Juin 1964

148 - SRAMKOVA L. ; VANISTA J. et TESAROVA J.
Tableau clinique de la leptospirose
Münch Med. Wschr. 3 Mai 1968 110 : N° 18 p 1127-29

149 - STAHL J. ; HALSDORF et DORNER M.
Spirochétose à leptospira canicola à forme méningée
Strasbourg Med. Janv. 1950 110 : N° 1 p 5-9

150 - STANGALINI A. et Al.
The rapid slide agglutination test in serodiagnostic of leptospirosis
Preliminary checking of 350 patients hospitalised in the ospedale Maggiore di Novara
G. Mel In fett Mars 1969 27 : p 171-3

151 - THIBAUT M.
Leptospirose ictéro-hémorragique
Gaz. Hop. 20 Mars 1964 136 : N° 8 p 351-53

152 - THIRUNAVUKKARASU K. et Al.
Leptospirosis in Ceylonese children
Ceylon Med. J. 12 : p 202-5 Dec. 1967 (Bibliogr.)

153 - THIRY P. ; ABLARD G. et LARCAN A.
Une manifestation rare de leptospirose : la miliaire pulmonaire
Presse Med. 1955 63 : p 729-30

154 - TOKAREVICH K.N
Leptospirosis among children in the Northwest USSR (epidemiological and clinical data)
Tr. Leningrad Inst. Epidem. Mikrobiol Paster 29 : p 14-20 1966 (Bibliogr.)

155 - TOPCIU V.L et Al.
Contribution to the study of the effects of antibiotics on the formation of antibodies
Arch. Roum. Path. Exp. 23 : p 731-40 Sept. 1964

156 - TOPCIU V.L et Coll.
Voie transplacentaire dans un cas de leptospirose humaine
Gynec. Obst. Nov-Dec 1966 65 : N° 5 p 617-20

157 - TOPCIU V.L et Coll.
Efficiency of bacteriological methods used in the diagnosis of human leptospirosis in the course of an epidemic
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol 27 : p 183-92 Mars 1968

158 - TORRES BALBOSA L.
Formes cliniques de l'infection à spirochéta ictero-hémorragiae chez l'enfant
Rev. Fr. Ped. 1939 LXV : N° 1 p 51-101

159 - TOURNILHAC
Manifestations méningées des leptospiroses
R.P 21 Juin 1956 VI : N° 18 p 1972-81

160 - TURNER L.H
Leptospirose
Brit. Med. J. 25 Janv. 1969 1 / N° 5638-231 - 235

161 - VACHON F.
Leptospiroses
Revue de Médecine N° 20 Sept. 1969 p 2243-53

162 - VAPCAROV I. et Coll.
Etude clinique de la leptospirose bénigne chez les enfants
Vop. Pediat. Akus. Ginek 1959 10 : p 8/9

163 - VERGE J. et QUINCHON Cl.
Leptospiroses animales et réservoirs de virus
Rev. Prat. 11 Nov. 1958 8 : N° 29 p 3321-32

164 - VERGER P. ; GUILLARD J.M et THEODORIDES M.
A propos d'un cas de leptospirose par morsure de chien
Arch. Franc. Ped. Nov. 1966 23 : N° 9 p 1101-02

165 - WALLOPILLAI N.J ; MARKUS HKNI et NITYANANDA K.
Leptospirosis in Ceylon. A report of 104 cases studied at the general hospital Ragama (Ceylon)
Ceylon Med. J. 1966 11 : N° 2 p 50-58 (Bibliogr.)

166 - WATKINS E.D
Méningite due à leptospira canicola
Brit. Med. J. 3 Fev. 1951 N° 4700 p 227